

⑯  Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 174 624  
A1

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑬ Anmeldenummer: 85111340.7

⑮ Int. Cl. 4: C 07 C 69/68  
C 07 C 67/00

⑭ Anmeldetag: 07.09.85

⑯ Priorität: 12.09.84 DE 3433400

⑰ Erfinder: Bott/Kaspar, Dr.  
Rieslingweg 4  
D-6706 Wachenheim(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
19.03.86 Patentblatt 86/12

⑰ Erfinder: Boehm, Walter, Dr.  
Mittlerer Waldweg 11  
D-6719 Kirchheim(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB IT LI NL

⑰ Erfinder: Fritz, Gerhard, Dr.  
Limburgstrasse 23  
D-6701 Dannstadt-Schauernheim(DE)

⑯ Anmelder: BASF Aktiengesellschaft  
Carl-Bosch-Strasse 38  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

⑰ Erfinder: Martin, Christoph, Dr.  
Kolpingstrasse 6  
D-6800 Mannheim 1(DE)

⑯ Verfahren zur Herstellung von Milchsäureestern.

⑰ Erfinder: Siegel, Hardo, Dr.  
Hans-Purrmann-Allee 25  
D-6720 Speyer(DE)

⑯ Herstellung optisch reiner D- oder L-Milchsäure-alkylester durch Umsetzung von fermentativ hergetelltem Calciumlactat mit Alkoholen in Gegenwart einer starken Säure, indem man das rohe Fermentationsgemisch heiß filtriert, aus dem Filtrat das Calciumlactat durch Sprühtrocknung als Feststoff isoliert und es in Gegenwart einer Säure, die ein gut wasserlösliches Calciumsalz bildet, mit Alkoholen umsetzt, wobei das im Reaktionsgemisch vorliegende bzw. bei der Veresterung gebildete Wasser durch azeotrope Destillation mit Hilfe eines Schleppmittels ausgekreist und der Milchsäureester in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Verfahren zur Herstellung von Milchsäureestern

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch reiner D- oder L-Milchsäurealkylester, indem man fermentativ hergestelltes Calciumlactat mit Alkoholen in Gegenwart einer starken Säure umsetzt.

05 Die fermentative Darstellung optisch reiner Milchsäure ist aus EP 0 069 291 oder Ind. Eng. Chem. 44, 1958 (1952) bekannt. Sie wird in Gegenwart von Calciumcarbonat durchgeführt, so daß nach beendeter Reaktion eine wäßrige Lösung oder Suspension anfällt, welche 6 bis 20 % Calciumlactat neben verschiedenen organischen oder anorganischen Verunreinigungen enthält, die entweder als Zusatzstoffe zur Fermentation zugegeben wurden oder Stoffwechselprodukte sind, die während der Fermentation entstehen. Ferner sind als Feststoffe noch Biomasse und ggf. nicht 10 verbrauchtes Calciumcarbonat vorhanden.

15 Anschließend wird die Milchsäure aus dem Calciumsalz freigesetzt, indem man mit Schwefelsäure ansäuert, wobei Gips ausfällt, den man zusammen mit der Biomasse abfiltert. Als Filtrat erhält man eine wäßrige Milchsäurelösung mit einem Gehalt von ca. 10 % Milchsäure, die noch verschiedene gelöste Verunreinigungen enthält. Diese Lösung wird in der Regel aufkonzentriert und geeigneten Reinigungsoperationen unterworfen.

20 Die betriebene Verfahrensweise ist mit verschiedenen Nachteilen verbunden. So fallen erhebliche Mengen an Calciumsulfat an, das aufgrund der darin enthaltenen Biomasse zu Nachgärungen neigt und deshalb nicht ohne Nachbehandlung deponiert werden kann. Eine Verwertung z.B. als Baustoff ist wegen ungenügender Reinheit nicht möglich. Nachteilig ist auch, daß 25 durch das Nachwaschen des Filterkuchens eine weitere Verdünnung der wäßrigen Milchsäurelösung stattfindet, wodurch die Isolierung des Produktes, sei es die Milchsäure oder, falls bei der Freisetzung aus dem Calciumlactat ein Alkohol zugesetzt wird, der Milchsäureester, erschwert wird. Schließlich bereitet das Aufkonzentrieren der wäßrigen Milchsäurelösung z.B. durch destillative Entfernung des Wassers häufig Schwierigkeiten, da Reste der Biomasse und insbesondere gelöstes Calciumsulfat, 30 das zunehmend ausfällt, zu Verkrustungen in den Apparaturen führen. Weiterhin geht ein geringer Anteil der Milchsäure mit dem Wasser verloren.

35 0 Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Veresterung einer durch Fermentation hergestellten optisch reinen Milchsäure zu entwickeln, das die geschilderten Nachteile umgeht und den Ester in 05 guter Ausbeute und hoher optischer Reinheit liefert.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung optisch reiner D- oder L-Milchsäurealkylester durch Umsetzung von fermentativ hergestelltem Calciumlactat mit Alkoholen in Gegenwart einer starken Säure gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man das rohe Fermentationsgemisch

05 filtriert, aus dem Filtrat das Calciumlactat durch Sprührocknung als Feststoff isoliert und es in Gegenwart einer Säure, die ein gut wasserlösliches Calciumsalz bildet, mit Alkoholen umsetzt, wobei das im Reaktionsgemisch vorliegende bzw. bei der Veresterung gebildete Wasser durch azeotrope Destillation mit Hilfe eines Schleppmittels ausgekreist und der 10 Milchsäureester in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Das der Fermentation entstammende rohe Reaktionsgemisch, das die D- oder L-Milchsäure als Calciumlactat enthält, wird zur Abtrennung von Fest-

15 stoffen wie Biomasse oder nicht verbrauchtem Calciumcarbonat filtriert. Dabei ist darauf zu achten, daß die Temperatur der Lösung so hoch gehalten wird, daß kein Calciumlactat ausfällt. In der Regel wird bei Temperaturen von 50 bis 90, insbesondere 60 bis 80°C gearbeitet. Die Filtration 20 erfolgt nach den üblichen Techniken, z.B. unter Verwendung von Filterpressen und gegebenenfalls in Gegenwart von Filterhilfsmitteln wie Kieselgel.

Anschließend wird das Filtrat in einem Sprühturm mittels Luft als Wärmeüberträger getrocknet. Dabei beträgt die Lufteingangstemperatur 280 bis

25 300°C und die Luftausgangstemperatur 110°C. Das Gelingen dieses Aufarbeitungsschrittes ist überraschend, da man annehmen müste, daß das Rohcalciumlactat aufgrund der darin enthaltenen Verunreinigungen verkleben würde und somit nicht rieselfähig sein könnte.

30 Weiterhin hätte man erwartet, daß bei den hohen Temperaturen der Sprüh-trocknung das optisch reine Lactat wegen der Beweglichkeit des "K-Wasser-stoffatoms" eine zumindest teilweise Racemisierung erleiden würde.

35 Tatsächlich wird keine nennenswerte Konfigurationsumkehr am Asymmetriezen-trum beobachtet.

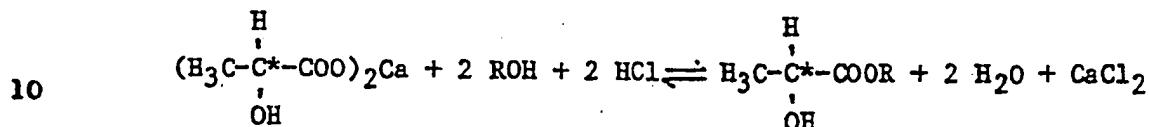
Zur Veresterung wird das Calciumlactat mit niedermolekularen Alkoholen ROH in Gegenwart einer starken Säure umgesetzt. Die Alkohole können verzweigt oder unverzweigt sein und 1 bis 10, insbesondere 1 bis 5 Kohlen-

40 stoffatome enthalten. Vorteilhaft wird die Reaktion mit sekundären und primären Alkoholen durchgeführt, also z.B. mit Ethanol, Propanol, Butanol, Isobutanol, Pentanol und Isopentanol. Auch mehrwertige Alkohole wie Glykol oder Glycerin können verwendet werden.

Als starke Säuren kommen solche in Frage, die ein gut wasserlösliches Calciumsalz bilden und als Veresterungskatalysator wirksam sein können. Hier sind Salpetersäure, HBr und Sulfosäuren zu nennen, besonders geeignet ist Salzsäure, die vorteilhaft in konzentrierter Form verwendet wird.

05

Damit ergibt sich folgende Reaktionsgleichung:



Um das Veresterungsgleichgewicht nach rechts zu verschieben, wird bekanntlich eine der Ausgangskomponenten, meistens die billigere, im Überschuß eingesetzt, während die Umsetzungsprodukte dem Reaktionsgemisch entzogen werden.

20 Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es wichtig, daß der Alkohol im Überschuß verwendet wird und zwar nicht nur wegen der Verschiebung des o.a. Gleichgewichts, sondern um die Konzentration der im Gleichgewicht auftretenden dimeren und trimeren Milchsäureester, die durch Reaktion der Milchsäure mit der Hydroxylgruppe eines weiteren Moleküls Milchsäure entstehen, möglichst klein zu halten. In der Regel werden 2 bis 4 mol 25 Alkohol pro Mol Milchsäure verwendet.

Um das mit den Reaktionskomponenten eingeschleppte Wasser, sei es in Form von wässriger Salzsäure oder als wasserhaltiges Calciumlactat, das nach der Sprühtrocknung noch einen Wasseranteil von 0 bis 25 % aufweisen kann, 30 und das bei der Veresterung entstandene Wasser dem Reaktionsgemisch zu entziehen, wird es in Gegenwart eines Schleppmittels wie Cyclohexan oder Toluol azeotrop abdestilliert.

35 Bekanntlich bilden höhere Alkohole mit Kohlenstoffzahlen von 4 und  $> 4$  selbst Azeotrope mit Wasser, so daß sich in bestimmten Fällen die Schleppmittelzugabe erübrigt. In dem vorliegenden Fall wird aber die Schleppwirkung der betreffenden Alkohole durch das anwesende  $\text{CaCl}_2$  stark herabgesetzt. Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es deshalb wichtig, daß auch in diesen Fällen, z.B. bei Verwendung von Isobutanol ein Schleppmittel zugesetzt wird, um nicht beträchtliche Ausbeuteverluste an Wertprodukt durch einen niedrigen Veresterungsgrad hinnehmen zu müssen.

Zur Isolierung des Wertproduktes wird das nach der Veresterung anfallende Reaktionsgemisch mit Wasser behandelt, wobei eine salzfreie organische Phase und eine salzreiche wässrige Phase anfällt. Die Extraktion kann nach den dafür üblichen Techniken kontinuierlich oder diskontinuierlich durch-  
05 geführt werden.

Anschließend wird die organische Phase neutralisiert, z.B. mit verdünnter Natronlauge, und der Milchsäureester durch Destillation nach den dafür üblichen Techniken, vorteilhaft bei vermindertem Druck, gereinigt. Die  
10 Neutralisation vor der destillativen Reinigung ist zweckmäßig, um eine nachträgliche Bildung höherer Milchsäureester (Dimere, Trimere) zu vermeiden.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Milchsäureester in guten  
15 Ausbeuten und hoher optischer Reinheit erhalten.

Optisch aktive Milchsäureester sind wichtige Zwischenprodukte zur Darstellung optisch aktiver Herbizide.

## 20 Beispiel

Eine durch Fermentation hergestellte Calciumlactatlösung wurde bei 70°C in Gegenwart von Kieselgel als Filterhilfsmittel in einer Filterpresse filtriert und anschließend heiß auf einen Sprühturm gegeben, wobei die  
25 Lufteinangsttemperatur 280°C und die Luftausgangstemperatur 110°C betrug. 105 Teile des anfallenden Roh-Calciumlactats, das 67 % Milchsäure enthielt, wurde mit 203 Teilen Isobutanol, 137 l Toluol und 97 Teilen konzentrierter Salzsäure versetzt und 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dabei wurden 82 Teile Wasser ausgeküsst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur  
30 werden 103 Teile Wasser zugesetzt und die wässrige, calciumchloridhaltige Phase, ca 154 Teile, abgetrennt.

Die organische Phase wurde mit 50 %iger Natronlauge neutralisiert und anschließend destillativ aufgearbeitet.

35 Die Ausbeute an optisch aktivem Milchsäureisobutylester lag bei 89 %, entsprechend 120 Teilen, bezogen auf Calciumlactat. Die optische Reinheit des Produktes betrug >95 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung optisch reiner D- oder L-Milchsäurealkylester durch Umsetzung von fermentativ hergetelltem Calciumlactat mit Alkoholen in Gegenwart einer starken Säure, dadurch gekennzeichnet, daß man das rohe Fermentationsgemisch heiß filtriert, aus dem Filtrat das Calciumlactat durch Sprühtrocknung als Feststoff isoliert und es in Gegenwart einer Säure, die ein gut wasserlösliches Calciumsalz bildet, mit Alkoholen umsetzt, wobei das im Reaktionsgemisch vorliegende bzw. bei der Veresterung gebildete Wasser durch azeotrope Destillation mit Hilfe eines Schleppmittels ausgekreist wird und den Milchsäureester in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Veresterung in Gegenwart von Salzsäure durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man niedermolekulare verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome verwendet.
- 20 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Alkohol in Mengen von 1 bis 5 mol pro Mol Milchsäure zusetzt.
- 25 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Filtration bei Temperaturen von 50 bis 90, insbesondere 60 bis 80°C durchführt.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Sprühtrocknung die Lufteinangsttemperatur 280 bis 300°C und die Luftausgangstemperatur 110°C beträgt.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	EP 85111340.7			
			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)			
A	DE - A1 - 3 222 837 (HOECHST) * Ansprüche; Beispiel * --	1,3,4	C 07 C 69/68 C 07 C 67/00			
A	US - A - 1 695 449 (W.J. BANNISTER) * Seite 2, Zeilen 77-101 * --	1,3,4				
A	US - A - 2 390 140 (S.M. WEISBERG et al.) * Ansprüche * --	1,3,4				
A	US - A - 1 668 806 (C.L. GABRIEL et al.) * Gesamt * ----	1-4				
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. 4)			
			C 07 C 69/00			
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p> <table border="1"> <tr> <td>Recherchenort WIEN</td> <td>Abschlußdatum der Recherche 10-12-1985</td> <td>Prüfer HOFBAUER</td> </tr> </table>				Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 10-12-1985	Prüfer HOFBAUER
Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 10-12-1985	Prüfer HOFBAUER				
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b></p> <p>X von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A technologischer Hintergrund O nichtschriftliche Offenbarung P Zwischenliteratur T der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p>						
<p>E älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht wurde D in der Anmeldung angeführtes Dokument L aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>						